

**Chemotherapeutische Versuche
bei künstlicher Meerschweinchenpneumonie**
und ein Anhang:
**Serotherapie und Vereinigung von Chemo-
und Serotherapie bei dieser Infektion.**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

VON
Theodor Engwer
aus Berlin.

Tag der Promotion: 26. Juni 1913.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Flügge.**

Chemotherapeutische Versuche bei künstlicher
Meerschweinchenpneumonie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Nachdem Morgenroth und Halberstaedter über eine Reihe planmäßiger Untersuchungen der chemotherapeutischen Wirkung von Chinin und Chininderivaten auf Trypanosomen mit positiven Resultaten hatten berichten können, widmete sich Morgenroth im Verein mit R. Levy der Untersuchung der Wirkung der erwähnten chemischen Substanzen auf Pneumokokkeninfektionen.

Es stellen diese erfolgreichen Experimente insofern etwas Besonderes dar, als die Versuche chemotherapeutischer Beeinflussungen von fortschreitenden bakteriellen Infektionen bis dahin stets versagt hatten und nach den Anschauungen Behrings auch prinzipiell wenig Aussicht verheißen konnten. „Der Pessimismus derjenigen, die voraussagten, «eine Desinfektion am lebenden Organismus ist für alle Zeit unmöglich», schien nur zu sehr gerechtfertigt zu sein, und wie wenig da der Hinweis auf die Chininwirkung als Gegenargument Eindruck machte, das kann man sich leicht vorstellen. Einerseits handelt es sich bei der Malaria um Parasiten, die mit den Bakterien nichts zu tun haben, andererseits fehlt ja auch jetzt noch immer ein zwingender Beweis für die Zurückführung der Chininwirkung auf seine Eigenschaften als ätiologisches Antidot.“

Dementsprechend ist, abgesehen von Morgenroths Arbeiten, die spätere Zeit auch arm an Erfolgen auf diesem Gebiete.

Einer Arbeit Conradis ist zunächst zu gedenken, deren Ergebnisse verschiedentlich bestätigt wurden: Er sah Typhusbazillen im Kaninchenorganismus durch Chloroform schwinden. Obwohl diese Bazillen nicht, wie etwa die Pneumokokken im Mäuseblut oder andere Erreger septischer Erkrankungen eine Vermehrung in der Blutbahn erfahren, so stellen doch Conradis Erfolge eine Desinfektion der Blutbahn durch ein chemisches Präparat dar.

Anders — und zwar ganz im Sinne der Morgenrothschen Definition der „inneren Desinfektion“, welche „Abtötung oder wenigstens Entwicklungshemmung der in Blut und Geweben sich vermehrenden Infektionserreger“ bedeute — sind eine Reihe von Beobachtungen zu bewerten, die sich auf Beeinflussung der Milzbrandseptikämie durch Salvarsan beziehen.

Schuster sah, durch eine klinische Mitteilung Beckers aufmerksam gemacht, bei Kaninchen, die zugleich mit subkutaner Milzbrandinfektion oder 12 Stunden später Salvarsan (0,04 pro 1 kg Tier) erhielten, Fälle von Heilung.

Bettmann und Laubenheimer hatten nicht nur gute Erfolge bei septikämischem Menschenmilzbrand, sondern auch bei Meerschweincheninfektionen; hier nützten Salvarsandosin noch 6 Stunden post infectionem.

Morgenroth und Levy gingen nicht zufällig gerade an die Untersuchung von Pneumokokkeninfektionen. Es leiteten sie von ihren Trypanosomenversuchen hierzu über einmal die von verschiedenen Klinikern angegebene Beobachtung der günstigen Einwirkung von Chinin auf Pneumonien, andererseits aber besonders die gemeinsame auflösende Wir-

kung gallensaurer Salze auf Spirochäten, Trypanosomen und Pneumokokken.

Morgenroth und seine Mitarbeiter haben in ausgiebigstem Maße Versuche an weißen Mäusen angestellt. Der foudroyante Verlauf der Pneumokokkeninfektion bei der weißen Maus schien für eine richtige Beurteilung einer therapeutischen Beeinflussung die beste Garantie zu geben.

Die Experimente beginnen mit der Untersuchung des Chininum hydrochloricum, welches, wie sich bald herausstellte, keinen oder doch nur einen ganz minimalen Einfluß auf Pneumokokkeninfektionen auszuüben vermochte. Die Reihe der positiven Resultate eröffnet die Anwendung des schwefelsauren Salzes des Aethylhydrocupreins, welches in den ersten Versuchen gegen die zehnfache tödliche Dosis des benutzten Pneumokokkenstammes bei prophylaktischer Verwendung heilend wirkt.

Morgenroth und Levy können daher ihre Resultate kurz folgendermaßen zusammenfassen: Dauernd überlebten 18 = 25,5 % aller überhaupt in Betracht kommenden 71 Tiere und die Autoren konnten mit Recht am Schlusse ihrer ersten Arbeit schon in dem Aethylhydrocupreinsulfat eine Verbindung erkennen, „welcher eine spezifische Wirkung bei der Pneumokokkeninfektion zukommt“, und welche zu weiteren Experimenten aufforderte.

Die Autoren untersuchten dann die Wirkung des Methylhydrocupreins = Hydrochinins, des nächstniedrigeren Homologons. Vergleichende Versuche beweisen deutlich die Ueberlegenheit der Aethyl- über die Methylverbindung.

Einen weiteren Schritt taten Morgenroth und Levy, indem sie von prophylaktischen zu kurativen Versuchen über-

gingen und an Stelle des schwefelsauren das leichter lösliche salzsaure Aethylhydrocuprein verwandten.

Da auch die Erfolge dieser Experimente noch durch bessere überholt wurden, so genügt es mitzuteilen, daß die „Behandlung mit Aethylhydrocupreinchlorhydrat bei bereits in voller Entwicklung begriffener, sicher letaler Infektion die Hälfte der Tiere zu heilen“ vermag.

Die wichtigste Vervollkommnung erhielt der Modus der therapeutischen Behandlung endlich durch die Anwendung der Lösung der Aethylhydrocupreinbase in Olivenöl.

Grundlage dieser so veränderten Versuchsbedingungen bildet die Vorstellung, daß die subkutane Oelansammlung ein Reservoir darstelle, von dem aus kleinere Mengen der wirksamen Substanz kontinuierlich und noch lange nach der Infektion in die Blutbahn übergehen; im Gegensatz zur wässrigen Lösung des Salzes, welche bewirke, daß dem Blute die Masse der Substanz auf einmal zugeführt, aber dem Parallelismus „schnelle Resorption — schnelle Ausscheidung“ entsprechend ebenso bald wieder entzogen werde.

Daß Versuche mit öliger Lösung bei Chininumhydrochloricum einerseits und Hydrochinin andererseits zu wiederholen waren, ist selbstverständlich. Denn wenn so ganz neue, für therapeutische Versuche weit günstigere Bedingungen geschaffen waren, mochten in der Wirksamkeit von Chinin und seinen Derivaten ja Verschiebungen vorkommen. Die vergleichenden Versuche ergeben jedoch wiederum die prominente Stellung des Aethylhydrocupreins.

Die letzten Versuchsergebnisse, die Morgenroth und M. Kaufmann auf der Tagung der „Freien Vereinigung für

Mikrobiologie“ 1912 übermittelt haben (und die übrigens auch ein weiteres Homologon der Chininreihe, das Propylhydrocuprein, das nur geringe Erfolge zu erzielen vermag, berücksichtigen) zeigten, daß die Lösung der Aethylhydrocupreinbase in Olivenöl bei vorläufig nur prophylaktischer Anwendung 90—100 % Heilerfolge bei der Pneumokokkensepsis der weißen Mäuse erzielte.

Nach all diesen ermutigenden Resultaten mußte es von großem Interesse sein, die Wirkung des Aethylhydrocupreins auf künstlich erzeugte Pneumonien festzustellen, denjenigen Pneumokokkeninfektionen, denen das Medikament in den humanen Arzeneischatz eingefügt am ehesten entgegenzutreten hätte.

Hier ist das Meerschweinchen das geeignetste Versuchstier. Neufeld und Ungermann, welche über experimentell erzeugte Pneumonien und ihre Beeinflussung durch Antipneumokokkenserum arbeiteten, konnten am Meerschweinchen durch direkte pulmonale Injektion von Pneumokokken schwere Pleuropneumonien eines oder mehrerer Lappen mit meist sehr großem serös-eitrigen Exsudat“ erzeugen.

Freilich entsprechen die so erzeugten Entzündungen der Lunge, wie die erwähnten Autoren ebenfalls hervorheben, nicht der typischen lobären Pneumonie des Menschen. Man findet vielmehr, wie schon die makroskopische Untersuchung zeigt, lobuläre pneumonische Herde neben anderen Stellen normalen oder geblähten (vikariierendes Emphysem) Lungengewebes. Das Mikroskop bestätigt das charakteristische Bild katarrhalischer Pneumonie: Hier das Gebiet eines kleinen

Bronchus mit offenem Lumen, umgeben von den normalen oder geblähten Alveolen; dort ein anderer Bronchus mit schleimig-eitrigem Exsudat und Alveolen mit eiweißhaltiger Flüssigkeit und allerlei Zellen erfüllt. (Die beschriebenen Herde verteilen sich übrigens in ziemlich gleichmäßiger Weise über beide Lungen, so daß es später meist nicht möglich ist, den Ort der Injektion zu erkennen.)

Die Meerschweinchenpneumonie verläuft also unter dem gleichen Bilde, wie durch Pneumokokken hervorgerufene Entzündungen der menschlichen Lunge beim Erwachsenen nur selten, beim Kinde desto häufiger sich zu gestalten pflegen.

Die Pleura ist in verschiedener Weise beteiligt. Ja, die Art der Pleuritis scheint mir ein besserer Maßstab für die Schwere der Infektion zu sein als die Veränderungen der Lunge selbst. Man kann nämlich durch Beobachtung des Krankheitsverlaufs und des anatomischen Bildes (besonders der Form des Exsudats) folgende Infektionsmodi unterscheiden:

1. Fälle leichtester Infektion:

Der Krankheitsverlauf ist ein chronischer. Die nur infizierten Kontrolltiere sterben unregelmäßig im Laufe von 3—10 Tagen oder noch später. Die Sektion ergibt katarrhalische Pneumonie und oft sehr geringe Mengen eines klaren Exsudats mit wenig Zellen und Pneumokokken.

2. Mittelschwere Infektion:

Der Tod erfolgt mit ziemlicher Konstanz nach dem zweiten, spätestens dritten Tage. Die Sektion ergibt neben der katarrhalischen Pneumonie große Mengen (5—10 ccm) eines klaren Exsudats, in dem das Mikroskop buchstäblich Pneumokokkus neben Pneumokokkus zeigt.

3. Sehr schwere Infektion:

Die Tiere sterben meist schon nach dem ersten Tage. Der Befund im Brustraum ist wiederum sehr charakteristisch: starke Pneumonie, Pleura und Perikard sind von dicken graugelben Belägen bedeckt. In großen Mengen findet sich oft stark hämorrhagisches Exsudat. Ich möchte erwähnen, daß ich nur bei dieser starken Infektion, aber auch hier keineswegs immer, eigentümlich große wie gequollene Pneumokokken fand, die auch in der Form gänzlich vom Typus abwichen. Durch Ueberimpfung auf ein neues Meerschweinchen erhielten sie ihre ursprüngliche Form wieder.

Für therapeutische Versuche habe ich mich des unter 2 beschriebenen Infektionsmodus bedient. Möglich, daß die leichteste Infektion (Typus 1) bessere Resultate gegeben hätte. Aber um die Wirkung des zu untersuchenden Medikaments sicherer beurteilen zu können, stellte ich mir mit Absicht, wie ja auch Morgenroth es tat, schwerere Bedingungen. Unbrauchbar aber ist andererseits der 3. Infektionsmodus, da er eine so schwere und akut verlaufende Erkrankung darstellt, daß jede Therapie meiner Ansicht nach zu spät kommt.

Daß man es aber nicht ganz sicher in der Hand hat, die Infektion nach Belieben zu gestalten, haben mir meine Versuche bewiesen. Die Infektion geschah mit Bouillonverdünnungen des Exsudats von den Kontrolltieren des vorangehenden Versuchs oder einer dazwischen liegenden Infektion, nachdem ein für Mäuse hochpathogener Pneumokokkus (Pneumokokkus I*) zuerst einmal durch doppelte Passage an das Meerschweinchen gewöhnt war. Obwohl der Stamm durch die steigende Zahl der Tierpassagen dauernd an Virulenz gewann, so schien es doch nicht wie bei anderen Versuchstieren möglich zu sein, diese so zu steigern, daß kleinste Dosen mit Konstanz sicher töteten*. Noch nach einer 13. Tierpassage überlebten die Kontrolltiere eines Experiments mit einer Infektionsdosis, die in 10. Passage sicher getötet hatte, und machten eine größere Versuchsreihe unbrauchbar.

Die intrapulmonale Injektion nahm ich so vor, daß ich die aus dem frischen Exsudat hergestellte Bouillonverdünnung möglichst bald nach der Zubereitung — mit feiner Kanüle in der Richtung von vorn nach hinten etwa 1½ cm tief eingehend — injizierte. Hierdurch erreicht man die Lunge am besten. Beim Einstoßen der Spritze in querer Richtung gelangt man zuweilen in den Herzbeutel, und das Tier geht unter den Erscheinungen einer Perikarditis zu-

* Der mir von Herrn Professor Neufeld zur Verfügung gestellte Stamm I tötet intraperitoneal injiziert in 24 Stunden Mäuse sicher in Verdünnung einer Bouillonkultur von 1 : 1 000 000. Derselbe Grad der Virulenz ließ sich schon nach 4 Passagen (oder eher) mit der gleichen Sicherheit bei subkutaner Injektion am Kaninchen konstatieren.

grunde. (Ich möchte übrigens nicht unerwähnt lassen, daß nach einer mündlichen Mitteilung des Herrn Professors Morgenroth der Herzbeutel überhaupt eine Prädilektionsstelle für Pneumokokkenansiedlung darstellt. Auch bei intraperitonealer Injektion konnte Herr Morgenroth an Mäusen zuweilen beobachten, daß sie chronisch zugrunde gingen und außer einer starken Pneumokokkenperikarditis einen absolut negativen Sektionsbefund ergaben.) — Es ist wohl empfehlenswert, im ganzen nicht zu viel Flüssigkeit zu injizieren. Ich habe die Verdünnungen so hergestellt, daß ich stets ein Gesamtvolumen von 0,25 ccm verwandte.

Die chemotherapeutische Behandlung der Meerschweinchenpneumonie geschah, wie schon zu Anfang erwähnt wurde, mit der von Morgenroth erprobten 2proz. Lösung der Aethylhydrocupreinbase in Olivenöl. Die Lösung des Pulvers geschieht bei mäßigem Erwärmen. Morgenroth legt Wert darauf, daß dieses vorsichtig geschehe. Man kann so auch die für Meerschweinchenversuche nötigen größeren Quantitäten (100 ccm und mehr) auf einmal herstellen, ohne daß das Oel sich bräunt.

Das Oel wurde subkutan verabfolgt; am besten unter die Bauchhaut. Hier, wo die Haut so locker ist, daß man durch Abheben der Kanüle stets kontrollieren kann, ob man sich im subkutanen Bindegewebe befindet, vermeidet man am ehesten, andere Gewebe zu treffen. Denn wenn Morgenroth auf einige Vergiftungsfälle durch „gelegentliche partielle intramuskuläre Injektion“ der in Oel gelösten Base aufmerksam macht, so kann ich bestätigen, daß das einzige Meerschweinchen, welches sofort nach der Infektion unter Zuckungen starb, tief in der Muskulatur zwischen den

Schulterblättern getroffen war. (Ich wollte damals zur Schonung des Tieres mit der Applikationsstelle abwechseln und bediente mich dabei einer der bei Mäusen üblichen Arten der subkutanen Injektion, wobei man die Kanüle von einer Falte der Nackenhaut aus zwischen Haut und Rückenmuskulatur vorwärts stößt. Trotz mancher Unbequemlichkeiten, auf die ich in einer Anmerkung noch zurückkommen werde, halte ich daher die dauernde Benutzung der Bauchhaut für das Gebotene.)

Nach einer größeren Reihe von Vorversuchen entschloß ich mich, 3,0 g der öligen Lösung pro 200 g Meerschweinchen als Ausgangspunkt meiner therapeutischen Versuche festzusetzen.

Nach dem Vorgang von Morgenroth habe ich die Tiere dann ebenfalls noch für einige Tage mit fallenden Dosen des Medikaments behandelt. Ich bin im allgemeinen um 0,25 pro die zurückgegangen, habe aber öfter nach dem Zustande des Tieres individualisiert. Ich benutzte mittelgroße Meerschweinchen, deren Gewichtsgrenze etwa zwischen 150 und 250 g lag. Selbstverständlich sind Tiere desselben Gewichts auch als Kontrolltiere benutzt worden.

Von den Tabellen, die ich jetzt folgen lasse, stellen rein chemotherapeutische Versuche I, II, III, IV A, V A dar.

Tabelle I.

Infektion: 0,25 Exsudat zweiter Meerschweinchenpassage
intrapulmonal.

	Nr.	Gew.														
Chemo- therapie	1	163	2,5	2,0	2,0	1,75										0
	2	178	2,6	2,35	×	×										
	3	203	3,0	2,5	2,3	2,05										
	4	163	2,5	2,25	2,0	1,75			×	×						0
	5	203	3,0	×	×											
Kon- trollen.	6	—			■											
	7	—								■						
	8	—												■		
Tag:			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
×× = Tod an Vergiftung. ■ = Tod an Pneumonie.																
0 = überlebt dauernd.																

Tabelle I zeigt chemotherapeutische Versuche bei einer leicht verlaufenden Infektion. Während die zuerst sterbende Kontrolle noch ungefähr das aus den oben erwähnten Gründen erwünschte anatomische Bild der Pneumonie mit viel Exsudat (Typus 2) zeigte, war bei den später sterbenden Kontrolltieren die Infektion so, wie sie als leichtester Fall früher geschildert wurde.

Bei keinem der behandelten Tiere ließen sich Exsudat, pneumonische Herde oder mikroskopisch Pneumokokken nachweisen. (Ich möchte gleich hier bemerken, daß ich auch einem positiven Befunde weniger Pneumokokken ohne anatomische Veränderungen kaum eine Bedeutung zugemessen hätte. Denn es ist nicht einzusehen, warum nach einer so massenhaften Einbringung von Bakterien, wie sie durch die pulmonale Injektion von Meerschweinchenexsudat geschieht, einzelne Kokken nicht noch nach längerer Zeit

einmal gefunden werden könnten, ohne daß ihnen noch eine pathogene Bedeutung zukäme.)

Von den 5 behandelten Tieren des ersten Versuchs sind 2 dauernd geheilt, 2 starben ohne Infektionscharaktere; wie ich später begründen will, an medikamentöser Vergiftung. 1 Tier ist schon weiter oben erwähnt worden; es ist das intramuskulär getroffene.

Tabelle II.

Infektion: 0.1 Exsudat dritter Tierpassage intrapulmonal.

	Nr.	Gew.															
Chemo- therapie	1	165	2,5	2,25	2,25	2,25											0
	2	176	2,6	2,35	2,25	2,35											0
	3	158	2,4	2,15	2,15	2,15						×	×				
	4	175	2,6	2,35	2,35	2,5					×	×					
	5	177	2,6	2,35	2,35	2,35			×	×							
	6	165	2,5	2,25	2,25	2,25	×	×									
Kon- trolle	7	—															
	8	—															
	9	—															
Tag:			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	

Tabelle II. Der Grad der Infektion war der gewünschte. 2 Kontrollen sterben nach 2 mal 24 Stunden; 1 Tier ist hier krank und stirbt schon gegen Abend des gleichen Tages.

Von den behandelten Tieren überleben 2 dauernd. Die überlebenden Tiere sind übrigens besonders in den älteren Versuchen weit über die registrierten 14 Tage hinaus unter Beobachtung geblieben und erst in letzter Zeit bei Abschluß dieser Arbeit außer Versuch gesetzt worden.

4 der behandelten Tiere sterben, alle später als die

Kontrollen. Aber wieder ist ein absolut normaler Thoraxbefund vorhanden; keine Spur von Pneumonie, kein Exsudat, keine Pneumokokken im Ausstichpräparat.

Tabelle III.

Infektion: 0,05 Exsudat 6. Passage intrapulmonal.

	Nr.	Gew.											
Chemotherapie	1	175	2,6	2,35	2,1	1,85	■						
	2	217	3,2	2,85	2,6	2,35	2,1					■	
	3	187	2,8	2,55	2,3	■							
	4	195	2,9	2,9	■								
	5	156	2,35	2,1	■								
	6	160	2,4	2,15	1,9	■							
	7	176	2,65	2,4	2,15				×	×			
	8	175	2,6	2,35	2,1				×	×			
Kontrolle	9		■										
	10		■										
	11			■									
			Tag: 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10—14	
×× = Tod an Vergiftung. ■ = Tod an Pneumonie.													

Tabelle III. Die Infektion ist schwer, wie aus dem verfrühten Sterben der Kontrolltiere hervorgeht. Auch das anatomische Bild bestätigte eine Infectio gravis, wie sie als Typus 3 oben besprochen wurde. Es fanden sich sowohl die dicken pelzigen graugelben Beläge auf Pleura und Perikard, das massenhafte Exsudat, wie auch zum Teil die beschriebenen bizarren Pneumokokkenformen.

Auch der Tod aller behandelten Tiere bezeichnet die Schwere der Infektion. Hier begegnen wir zum ersten Male auch unter den behandelten Tieren starker Pneumonie, starkem Exsudat, zum Teil von schwerstem Typus. Nur in

Tabelle IV. Chemotherapeutisch allein sind nur die unter A angeführten Tiere behandelt worden, die ich hier zunächst allein im Vergleich mit den unter D angeführten Kontrollen berücksichtige.

Die Infektion ist wieder von gewünschter Stärke. Es gelingt, $\frac{2}{5}$ der behandelten Tiere zu retten.

Tabelle V.

Infektion: 0,01 bzw. 0,005 Exsudat 10. Passage.

	Nummer	Gewicht	Infektion	Medikam.	Serum	Medikam.	Serum					
Chemotherapie	1	210	0,01	3,15	—	2,9	—	2,65	2,4			0
	2	202	0,01	3,0	—	2,75	—	2,5	2,25			0
	3	180	0,01	2,7	—	2,45	—	2,2	1,95			0
	4	168	0,005	2,55	—	2,3	—	2,05	1,8			
	5	175	0,005	2,65	—	2,4	—	2,15	1,9			
	6	228	0,005	3,4	—	3,15	—	2,09	2,65			0
Serotherapie	7	—	0,01	—	0,5	—	0,5					
	8	—	0,01	—	0,5	—	0,5					
	9	—	0,01	—	0,5	—	0,5					0
	10	—	0,005	—	0,5	—	0,5					0
	11	—	0,005	—	0,5	—	0,5					0
	12	—	0,005	—	0,5	—	0,5					0
Chemo- u. Serotherapie	13	208	0,01	1,6	0,5	1,45	0,5	1,2	0,9			0
	14	210	0,01	1,6	0,5	1,45	0,5	1,2	0,9			0
	15	195	0,01	1,45	0,5	1,2	0,5	0,95	0,7			0
	16	170	0,005	1,3	0,5	1,05	0,5	0,8	0,55			0
	17	170	0,005	1,3	0,5	1,05	0,5	0,8	0,55			0
	18	175	0,005	1,3	0,5	1,05	0,5	0,8	0,55			0
Kon-trollen	19	—	0,01									
	20	—	0,01									
	21	—	0,005									
	22	—	0,005									
Tag: 1 2 3 4 5 6 7-13 14												

Tabelle V. Auch hier sind chemotherapeutische Versuche wieder mit einer Anzahl andersartiger Experimente vereint, die ich jetzt noch übergehe.

Der Versuch ist der günstigste. Obwohl alle 4 Kontrollen am 3. Tage tot gefunden werden, und der anatomische Befund der übliche ist: Pneumonie, Exsudat, zahllose Pneumokokken (Typus 2), vermag die Chemotherapie von 6 Tieren 4 zu retten. Der Infektionsmodus ist insofern verändert, als mit 2 verschiedenen Dosen infiziert wurde. Daß beide (0,01 und 0,005 Exsudat 10. Passage) tödlich waren, beweisen die Kontrollen. Daß aber von den therapeutischen Tieren gerade 2 gestorben sind, welche mit der kleineren Infektionsdosis infiziert wurden, ist ein Zufall, wie er bei solchen Experimenten wohl nie wird ausgeschaltet werden können.

Es liegen in den vorstehenden Tabellen chemotherapeutische Versuche an 30 Meerschweinchen vor, die in $\frac{1}{3}$ der Fälle das günstigste Resultat, definitive Heilung erzielten. Aus fast allen Experimenten aber ist die lebensverlängernde Wirkung des verwandten Medikaments erkennbar.

Das eine geht also aus meinen Versuchen sicher hervor:

Die ölige Lösung der Aethylhydrocupreinbase besitzt unzweifelhaft die Fähigkeit, unter günstigen Umständen gute therapeutische Erfolge bei einer sonst sicher in kurzer Zeit tödlichen Meerschweinchenpneumonie zu erzielen.

Wie weit sich die Erfolge noch durch veränderte Versuchsbedingungen bessern lassen, muß die Zukunft lehren.

Zunächst ist die Einheitsdosis, 3,0 pro 200 g Tier, das Produkt einer nicht zu großen Zahl von Vorversuchen. Es ist ja selbstverständlich, daß hier, wo toxische und therapeutische Grenze eines Präparats so nahe beieinander liegen, nur die experimentelle Erfahrung einer längeren Zeit durch größere Versuchsreihen entscheiden kann. Herr Professor Morgenroth teilte mir, als ich ihm meine Erfolge demonstrierte, zwar persönlich mit, daß er aus Analogie mit seinen Mäuseversuchen die Ueberzeugung hätte, daß zum mindesten eine wesentliche Verringerung der Dosis zu weit schlechteren Resultaten führen würde. Daß ich aber andererseits nicht viel höher steigen durfte, geht schon aus den Erfolgen der ersten Experimente hervor, wo ein wesentlicher Teil der Tiere medikamentöser Vergiftung erliegt. Ich habe außerdem, wie gesagt, in kleinen Reihen, noch 4,0, 5,09 und einmal 7,5 pro 200 g Meerschweinchen ausprobiert, die letzte größte Zahl im Sinne der Morgenrothschen Versuche, Tiere durch einmalige Injektion einer großen Dosis zu heilen. Mir mißlangen derartige Experimente.

Auch wie weit die Fortführung der Behandlung an den der Infektion folgenden Tagen nötig ist, oder wie sie sonst zu modifizieren sei, muß Sache längerer Erfahrung werden.

Ganz besondere Beachtung verdient die Giftigkeit des Präparats. Ich nehme Vergiftung meiner Versuchstiere da an, wo nach ihrem Tode die vorgenommene Sektion einen absolut negativen Befund* ergibt. Haben sie länger gelebt

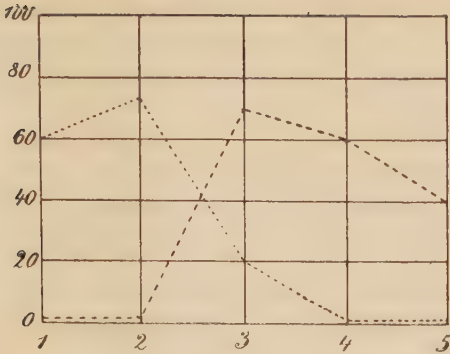
* Nicht hierher rechne ich die bei allen behandelten Tieren zu findende schwielige Verdickung der Bauchhaut, deren Maschen

als die Kontrolltiere, so muß zwar eine gewisse Wirksamkeit des Medikaments anerkannt werden.

Aber noch eine andere biologische Beobachtung läßt unzweifelhaft in der Giftigkeit der Aethylhydrocupreinbase die Todesursache erkennen: Es handelt sich bei den in Frage kommenden Meerschweinchen um Tiere, welche von vornherein leicht reagieren. Während die Kontrollen nämlich am ersten Tage der Infektion stets noch ganz munter sind, scheinen die erwähnten Tiere (auffallend oft weiße oder hellgefärbte Albinos) vom Moment der ersten Injektion des Präparats an krank. Sie fressen nicht mehr, magern ab, liegen endlich einige Zeit auf der Seite und sterben.

Wenn ich nun meine sämtlichen Versuchsergebnisse im Sinne dieser Erörterungen überblicke, so ergibt sich die überraschende Tatsache, daß nur in den ersten Reihen eine Anhäufung von Vergiftungsfällen sich findet, ja, daß solche in den letzten Versuchen trotz gleichbleibender Dosierung des Aethylhydrocupreins überhaupt gänzlich fehlen! Umgekehrt nehmen die Fälle an Pneumonie, die zuerst nicht vorhanden sind, eher zu.

beim Einschneiden reichlich Oel entquillt. Diese Indurationen machen übrigens nach einigen Behandlungen die Haut so lederhart, daß die Kanüle nur schwer einzudringen vermag und man aus diesem Grunde gern eine andere Injektionsstelle suchen möchte.



Obenstehende Kurven stellen die Todesfälle an Vergiftung (. . .) und Pneumonie (— — —) in den einzelnen Versuchen dar.

Die auf Vergiftung bezüglichen Tatsachen erfahren Bestätigung und Erklärung durch verschiedene parallele Beobachtungen anderer Autoren.

Ried Hunt nahm Toxizitätsprüfungen von Chininderivaten, darunter auch Hydrochinin, an Mäusen vor. Er konstatierte, daß seine Versuche in merkbarer Weise von der

Außentemperatur beeinflußt wurden, derartig, daß Dosen, welche sonst nicht tödlich waren, an kalten Tagen die behandelten Tiere töteten.

Laut mündlicher Mitteilung des Herrn Prof. Morgenroth legt er nach seinen Erfahrungen an Mäusen trotz anfänglicher großer Skepsis jetzt auf diese Beobachtungen den allergrößten Wert.

Und meine eigenen Versuchsergebnisse werden ebenso erklärt, wenn ich mitteile, daß die ersten Experimente, die in Tabelle I—III verzeichnet sind, in die kalte Zeit des diesmaligen Frühsommers fallen, während die späteren zur Zeit der beginnenden Wärme angestellt wurden.

Erwähnen muß ich auch, daß ich nur in der ersten kalten Zeit auch etwa 50 Mäuseversuche über Chemotherapie bei Pneumokokkensepsis ansetzte, Nachahmungen der von Morgenroth und seinen Mitarbeitern mit so günstigen Erfolgen vorgenommenen Experimente. Ich hatte absolut negative Resultate, indem alle Tiere an Intoxikation eingingen. Ich habe diese Versuche nicht wieder aufgenommen, weil ich bald im Meerschweinchen ein geeignetes Versuchstier fand.

Daß die Aufgabe, eine therapeutische Einheitsdosis für die Meerschweinchenpneumonie zu finden, durch die angeführten Tatsachen noch wesentlich schwieriger wird, ist klar, und es lassen sich für weitere Versuche zum mindesten noch folgende Fragen formulieren:

1. Kann man zu einer kälteren Zeit durch Veränderung der Versuchsbedingungen, besonders bezüglich der Verringerung der Dosis, mehr Tiere vor Vergiftung

retten, ohne die Todesfälle an Pneumonie zu vermehren?

2. Kann man in wärmeren Tagen, wo die Giftigkeit des Präparats entschieden geringer wird, durch Erhöhung der Dosis mehr Tiere vor dem Tode an Pneumonie bewahren?

Resultate.

Meine Versuchsergebnisse fasse ich kurz zahlenmäßig noch folgendermaßen zusammen:

Mittels der öligen Lösung des Aethylhydrocupreins gelang es mir bei einer Gesamtzahl von 30 Meerschweinchen ohne die Kontrolltiere:

1. 10 Tiere = $33\frac{1}{3}\%$ dauernd zu heilen.

2. Von den gestorbenen Tieren, abgerechnet die Kontrollen, starben an Pneumonie 11 = 37 %, an Vergiftung 9 = 30 % aller Tiere.

3. Werden die behandelten und ohne Pneumonie gestorbenen Tiere zu den Geheilten dazu gerechnet, so ergibt sich ein deutlicher günstiger Einfluß auf den Ablauf der Pneumonie (das bei 1. Injektion getötete Tier konnte hier nicht berücksichtigt werden) in 18 von 29 Fällen = 62 % aller Tiere.

Anhang.

Nicht nur von chemotherapeutischer Seite ist fleißig an der Bekämpfung der Pneumokokkeninfektionen gearbeitet worden, sondern auch die Serologie hat ihren großen Anteil an den erzielten Erfolgen.

Da aber meine hierher gehörigen Versuche einerseits keinen Anspruch auf genügende zahlenmäßige Vollkommenheit haben, andererseits rein serologische Versuche von Neufeld und Ungermann nach guten Resultaten Neufelds und Haendels an weißen Mäusen auch bei Meerschweinchenpneumonie schon mit besten Erfolgen ausgeführt worden sind, so möchte ich dieses Gebiet nur kurz berühren.

Zunächst füge ich noch eine Tabelle VI bei, welche die in IV B, C, V B, C gegebenen Versuchsreihen weiter ergänzt.

Tabelle VI.

Infektion: 0,01 Exsudat 12. Passage.

	Nr.	Gew.											
Chemotherapie	1	180	1,4	0,5	1,15	0,5	0,9	0,65					0
	2	160	1,2	0,5	0,95	0,5	0,7	0,45					
	3	200	1,5	0,5	1,25	0,5	1,0	0,75					0
	4	210	1,6	0,5	1,35	0,5	1,1	0,85					
	5	178	1,4	0,5	1,15	0,5	0,9	0,65					0
Serotherapie	6	—	—	0,5	—	0,5							
	7	—	—	0,5	—	0,5							0
	8	—	—	0,5	—	0,5							0
	9	—	—	0,5	—	0,5							0
	10	—	—	0,5	—	0,5							
Kontrollen	11												
	12												
Tag:			1		2		3	4	5	6	7—13	14	

Ich habe nicht nur die serotherapeutischen Versuche Neufelds und Ungermanns modifiziert wiederholt, sondern auch eine kombinierte Behandlung von Serum mit Aethylhydrocupreinbase in Olivenöl zugefügt; so zwar, daß das chemische Präparat in der halben Einheitsdosis (1,5 pro 200 g Meerschweinchen) gegeben wurde. Serum wurde in allen Fällen (sowohl bei den allein mit Serum behandelten als auch bei den der kombinierten Therapie unterworfenen Tieren) intraperitoneal am ersten und zweiten Tage in einer Dosis von je 0,5 g verabfolgt.

Es ist aber darauf aufmerksam zu machen, daß es sich überall da, wo Serum verwandt wurde, zweifellos um therapeutische Versuche im wahren Sinne des Worts handelt, im Gegensatz zu den chemotherapeutischen Experimenten, die eher die Bezeichnung „prophylaktische“ verdienen.

Denn durch die Arbeiten von Morgenroth und Levy und unabhängig davon I. H. Smith ist es bekannt geworden, daß bei Seruminjektionen — verschieden je nach der Art der Applikationsorgane — das Maximum der Ueberschwemmung des Bluts mit den Antikörpern oft erst lange post injectionem eintritt. Daher habe ich bei meinen Serum- und medikamentösen Versuchen zweifellos nicht unter gleichen Bedingungen gearbeitet.

Die Versuchsergebnisse demonstrieren die hergehörigen Tabellen ohne weiteres. Wenn wir nur diese Versuche zusammenfassen, so sind von 46 Tieren in Summa etwas mehr als die Hälfte gerettet worden. Vergleichen wir die Resultate der einzelnen Versuche zusammen, so ergibt sich als Wichtigstes, daß sowohl bei scheinbar schwererer Infektion (Tabelle IV nach den Resultaten beurteilt) wie bei

leichterer Chemotherapie einerseits, Serotherapie andererseits etwa dasselbe leisten.

Viel vorsichtiger muß der Erfolg der Tabelle V B beurteilt werden, der eine besonders günstige Wirkung der Vereinigung von Chemo- und Serotherapie demonstriert. Es wäre verfrüht, aus diesem Erfolge, besonders wenn man ihn neben den entsprechenden Experimenten der Tabelle IV B und VI A betrachtet, definitive Schlüsse über die Zusammenwirkung eines chemischen und serologischen Heilverfahrens zu ziehen. Aber die Berechtigung, auch in diesem Sinne weiter zu experimentieren, scheint mir gegeben.

Zum Schlusse meiner Arbeit gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. Neufeld, Abt.-Vorst. am Kgl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, der die Anregung zu meinen Experimenten gab, bestens zu danken. Ebenso Herrn Professor Dr. Morgenroth, sowie seinem Mitarbeiter Herrn Dr. Kaufmann, die mir in liebenswürdigster Weise ihre Versuchsergebnisse demonstrierten und in mündlicher Aussprache manchen wertvollen Hinweis zukommen ließen.

Nachtrag.

Ich möchte darauf hinweisen, daß ich in der Zeit, die zwischen den hier angeführten Versuchen und dem Druck dieser Arbeit lag, Gelegenheit hatte, meine Erfahrungen und Resultate besonders bezüglich der zuletzt erwähnten Experimente zu vermehren und in einer besonderen Arbeit zu veröffentlichen.

Literatur.

- Morgenroth u. Halberstaedter, Berl. klin. Woch. 1911 Nr. 34.
- Morgenroth u. Levy, ebd. 1911 Nr. 34 und 44.
- Morgenroth, Therapeut. Monatshefte 26. Jahrg., Febr. 1912.
- Conradi, Zeitschr. für Immun. u. exp. Therap. 1910 Orig. Bd. 7 H. 1 u. 2.
- Hailer u. Rimpau, Arb. a. d. kais. Ges. 1911 Bd. 36.
- Bully, Zeitschr. für Hyg. 1911 Bd. 69.
- Schuster, Münch. med. Woch. 1912 Bd. 349.
- Becker, Zeitschr. für Chirurg. 1911 Bd. 112.
- Bettmann u. Laubenheimer, D. med. Woch. 1912 S. 349.
- Neufeld, Zeitschr. für Hyg. 1900 Bd. 34.
- Schilling, Centralblatt, Orig. Bd. 31 S. 452.
- Neufeld u. v. Pawrazek, Arb. a. d. k. Ges. 1907 Bd. 25.
- Morgenroth, Berlin. klin. Woch. 1912 Nr. 14.
- Morgenroth u. Kaufmann, Zentralbl. Referat. Bd. 54 Beilage S. 69.
- Neufeld u. Ungermann, ebd. S. 71.
- Ried Hunt, Arch. internat. de Pharmacodynamie Bd. 12 1904 S. 497.
- Neufeld u. Haendel, Arb. a. d. kais. Ges. Bd. 34 H. 2 1910.
- Morgenroth u. Levy, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 70 1911.
- Smith, Journ. of Hyg. 1907 pag. 205.
- Engwer, Zeitschr. für Hyg. u. Inf. Bd. 73 S. 194, 1912.
-

Lebenslauf.

Am 14. Mai 1887 bin ich zu Berlin geboren als Sohn des Geh. Regierungs- und Vortragenden Rates im Kultusministerium Dr. Theodor Engwer.

Nachdem ich das Askanische Gymnasium mit dem Zeugnis der Reife verlassen hatte, begann ich Oktober 1906 meine medizinischen Studien. Ich studierte in Berlin und Freiburg i. B. Hier bestand ich die ärztliche Vorprüfung Ostern 1909. Nach einem Semester propädeutischer Klinik in Straßburg kehrte ich sodann nach Berlin zurück, wo ich während 4 Semester meine Studien vollendete.

Allen meinen Lehrern der drei Universitäten gebührt mein aufrichtigster Dank.

Februar 1912 beendete ich das Staatsexamen und trat am 5. März als Praktikant in das Kgl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin ein, wo ich 7 Monate arbeitete. Ich fertigte hier vorliegende Arbeit an, auf Grund deren ich in Berlin promovierte, und hatte Gelegenheit, ihre Resultate noch weiter zu vermehren und an anderer Stelle niederzulegen (s. Literaturangabe).

Seit 1. November 1912 war ich für 6 Monate als Praktikant am deutschen Krankenhause in Neapel tätig.

